

BREVET D'INVENTION

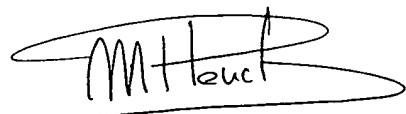
CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 SEPTEMBER 2006

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

26 bis, rue de Saint-Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

(C) N° Indigo 0 825 83 85 87

0.15 € TTC

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

REMISSION 31 MARS 2004
DATE 75 INPI PARIS 26Bis SP
LIEU 0403359

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

31 MARS 2004

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 71084-OX

Confirmation d'un dépôt par télécopie

N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes



Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

N° 11354104

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 5301 W / 03/03

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSÉ HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date N°

Pays ou organisation

Date N°

Pays ou organisation

Date N°

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Personne morale Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

Rue

12, Place de la Défense

ou

siege Code postal et v/e

9 2 4 1 5 COURBEVOIE Cedex

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANÇAISE

N° de téléphone (téléphone)

C1 55.72.60.00

N° de télécopie (télécopie) C1 55.72.72.13

E-mail (adresse électronique)

INPI

Si il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
Brevet international

BREVET D'INVENTION
 CERTIFICAT D'UTILITÉ

 REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
 page 2/2

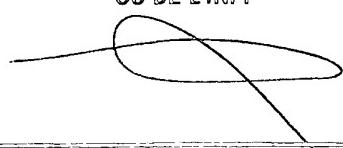
BR2

REMISE **1er MARS 2004** Réserve à l'INPI

DATE
LIEU
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

75 INPI PARIS 26Bis SP
0403359

DB 540 W / 191203

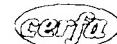
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom _____ Prénom _____ Cabinet ou Société _____ Nationalité _____ N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel _____ Adresse Rue _____ Code postal et ville _____ Pays _____ N ° de téléphone (facultatif) _____ N ° de télécopie (facultatif) _____ Adresse électronique (facultatif) _____		KUEHM-CAUBERE Catherine LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92141 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01.55.72.60.00 01.55.72.72.13
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG _____
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre V!


N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...

BR/SUITE

REMISE DES FÉOIS	Reservé à l'INPI
DATE	01 MARS 2004
LIEU	75 INPI PARIS 26Bis SP
N° D'ENREGISTREMENT	0403359
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 2291.1.W, 21:03

Vos références pour ce dossier (facultatif)		71084-OX
④ DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ N° Pays ou organisation Date _____ N° Pays ou organisation Date _____ N°
⑤ DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel-Ange
	Code postal et ville	17 57941 PARIS Cedex 16
	Pays	FRANCE
Nationalité		FRANCAISE
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
⑤ DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		_____
Code APE-NAF		_____
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	_____
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		

**⑥ SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**


Catherine KUEHM-CAUBERE,
Ingénieur Brevets

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

La présente invention concerne une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

5 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et elle est associée avec une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non insulino-dépendant, de calculs 10 vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques 15 élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation 20 des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9- et 13-hydroxyoctadécadienoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des 25 dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de la perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

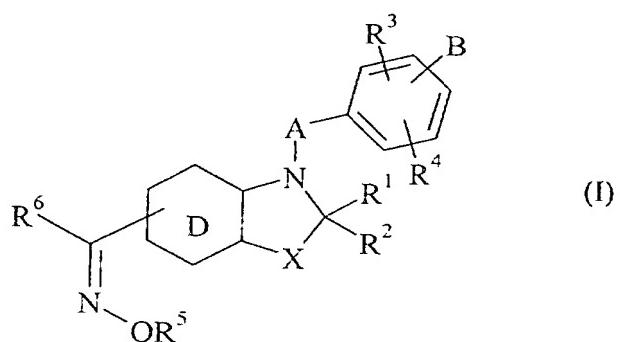
Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant.

Cette association est nouvelle et présente des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique ayant une structure hétérocyclique et un agent antioxydant.

Les dérivés hétérocycliques favorisant les métabolismes lipidique et glucidique selon l'invention sont plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_2 ou CH (dans lequel R^2 forme avec R^1 une liaison supplémentaire),

- R¹ et R², identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

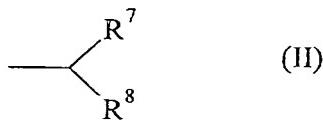
ou R¹ et R² forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino, R² pouvant de plus former avec R² une liaison supplémentaire,

 - A représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) dont un groupement CH₂ peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_a (où R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,
 - R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou R³ et R⁴ forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,
 - R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent un groupement R tel que défini précédemment,
 - D représente :

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement $\begin{array}{c} \text{R}'^2 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$ tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

- B représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :
- par un groupement de formule (II) :

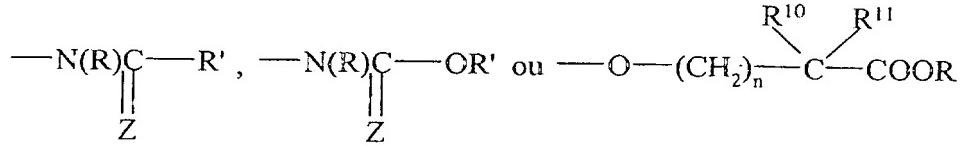


dans laquelle : - R^7 représente un groupement $\text{---C}(Z)\text{---OR}$, $\text{---C}(Z)\text{---NRR}'$,
 $\text{---N(R)C}(Z)\text{---R}'$ ou $\text{---N(R)C}(Z)\text{---OR}'$ dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R' sont tels que définis précédemment,

10 - et R^8 représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole, ---OR , $\text{---NRR}'$, $\text{---N(R)C}(Z)\text{---R}'$

15 ou $\text{---N(R)C}(Z)\text{---OR}'$ dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment,

◦ ou par un groupement R^9 où R^9 représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R^{10} et R^{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié étant entendu que R^{10} et R^{11} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R^9 tels que définis précédemment,

étant entendu que :

* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphenyle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

5 * par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

10 les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy carboxy, formyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

15 leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Encore plus préférentiellement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont :

* le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3($2H$)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,

20 * le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3($2H$)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,

* le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3($2H$)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,

25 * le 3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3($2H$)-yl)éthoxy]phényl}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,

- * l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque,
- * l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoïque,
- 5 * le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(hydroxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- 10 * le 2-methoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- * le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- * le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- 15 * le 2-[(butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}-2-[(phénoxycarbonyl)amino]propanoate de méthyle,
- 20 * le 2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- * le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl} propanoate de méthyle,
- * la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phénylalanine,

- * la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phénylalanine,
- * le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 5 * le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(méthylamino)propanoate de méthyle,

10 leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents antiradicalaires ou piégeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

25 L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q₁₀, qui agit en tant que piégeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

L'association préférée selon l'invention est l' acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino) (phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q₁₀.

Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel (IMC = poids (kg) / taille² (m²)) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité (IMC ≥ 30) et les surcharges pondérales (25 < IMC < 30) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (réphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes

de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématuée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

5 L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

10 L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

15 En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

20 L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

25 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les

- 10 -

comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) telle que définie précédemment et un agent antioxydant comme le coenzyme Q₁₀ ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE A : Variation du poids corporel

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, 15 et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H₂O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous 20 les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

Les résultats obtenus avec l'association selon l'invention montrent :

- que l'association permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.

EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

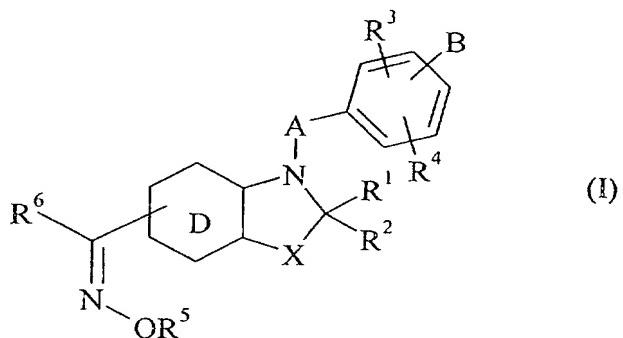
100 comprimés dosés à 30 mg de l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et 10 mg de coenzyme Q₁₀

5	Acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque	3 g
	Coenzyme Q ₁₀	1 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs.....	20 g
10	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1. Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant.

5 2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

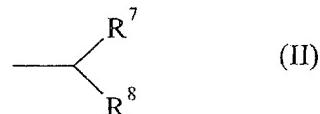
- ° X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_2 ou $\overset{\text{R}^2}{\underset{\text{I}}{\text{CH}}}$ (dans lequel R^2 forme avec R^2 une liaison supplémentaire),
- 10 ° R^1 et R^2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,
- 15 ° R^1 et R^2 forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino, R^2 pouvant de plus former avec R^2 une liaison supplémentaire,
- ° A représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_2 (où R_2

représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phényle ou naphtylène,

- R^3 et R^4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou R^3 et R^4 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- 15
 - R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent un groupement R tel que défini précédemment,
 - D représente :
 - un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement $\begin{array}{c} R'^2 \\ | \\ CH \end{array}$ tel que défini précédemment,
 - ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

20
 - B représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :
 - ◊ par un groupement de formule (II) :



25 dans laquelle : - R^7 représente un groupement ---C---OR , ---C---NRR' ,

Z Z - 14 -

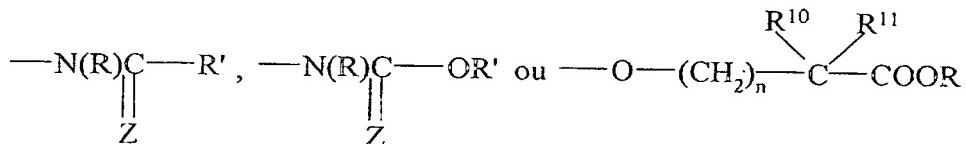
$\text{---N(R)C---R}'$ ou $\text{---N(R)C---OR}'$ dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R' sont tels que définis précédemment.

5

- et R⁸ représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole, $\text{---OR}'$, $\text{---NRR}'$, $\text{---N(R)C---R}'$ ou $\text{---N(R)C---OR}'$ dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment,

10

◊ ou par un groupement R⁹ où R⁹ représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R¹⁰ et R¹¹, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié étant entendu que R¹⁰ et R¹¹ ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

15

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R⁹ tels que définis précédemment,

étant entendu que :

- * par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphenyle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

- 20 * par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy carboxy, formyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

5

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes
10 lipidique et glucidique est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme
15 Q_{10} .

5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

6. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q_{10} .

20 7. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et la vitamine E.

8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique en association avec un agent antioxydant selon l'une

des revendications 1 à 7 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

5 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

11. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

10 12. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

15 13. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

14. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

20 15. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

16. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges

- 17 -

pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75EC Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre V!



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 11235*02

Vos références pour ce dossier (facultatif)	71084-OX
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	04 03319

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
3, rue Michel Ange
75794 PARIS Cedex
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom	CASTEILLA		
Prénoms	Louis		
Adresse	Rue	46, avenue des Troubadours	
	Code postal et ville	31750	ESCALQUENS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom	PENICAUD		
Prénoms	Luc		
Adresse	Rue	32, rue de Puymaurin	
	Code postal et ville	31400	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom	BERTHELOT		
Prénoms	Pascal		
Adresse	Rue	12, Mail du Bon Pêcheur	
	Code postal et ville	59320	HAUBOURDIN
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Catherine KUEHM-CAUHÈRE, Institut Brevets			

L'article 73-17 du 6 janvier 1978 relatif à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Le demandeur est tenu à sa responsabilité de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	71084-OX
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	040339
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT	

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
3, rue Michel Ange
75794 PARIS Cedex
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs,
utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		DACQUET	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	5, rue des Dardanelles	
	Code postal et ville	75017	PARIS
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			
DATE ET SIGNATURE(S)			
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			